



ESPAÑA

PATENTE DE INTRODUCCION

COMO DESGLOSE Y CON PRIORIDAD DE LA PATENTE NUM.
504.202/X SOLICITADA EL 6 DE JULIO DE 1.981.

10 ES	11 21	NUMERO 514167	10 A3
22	FECHA DE PRESENTACION 20 JUL. 1982		
8305343			

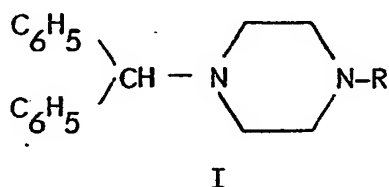
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL
------------------------	--------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS"
Let. Cl. ^a <u>C07D295/00, A61K31/495</u>

69 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Patente Búlgara nº 17385, solicitada 9-11-71, a favor de S. Zikolova, K.Ninov y P.Manolov.

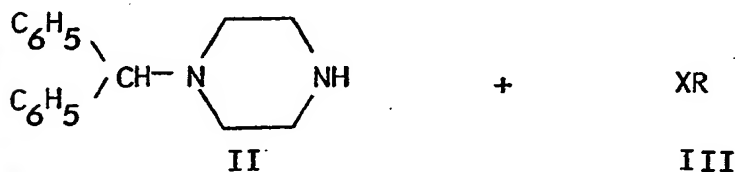
71 SOLICITANTE (S)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-
72 INVENTOR (ES)
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
PASCUAL CIVANTO CANTO 218-6

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:



donde R significa un resto alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un resto alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un resto fenilalquil o un resto difenilalquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, piperidinoetil o morfolinoetil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula general I ya fueron objeto de patente en nuestra anterior solicitud nº 504.202, en la cual dichos compuestos eran preparados por reacción de la benzhidrilpiperazina (II) con el halogenuro XR (III) donde X es cloro, bromo o yodo y R tiene igual significado que en I:



Posteriormente, se ha desarrollado un nuevo procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, lo cual -- constituye el objeto de la presente solicitud. Según este procedimiento, se hace reaccionar la piperazina sustituida (IV) con el halogenuro de benzhidrilo (V):



donde R y X tienen los significados supraindicados.

Esta reacción se efectúa en un medio constituido por un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua, a temperatura ambiente, o mejor a reflujo, reduciendo de este modo la duración del procedimiento de obtención de I a unas 6 horas aproximadamente.

Como agentes de condensación se utilizan bases minerales u orgánicas adecuadas, como por ejemplo, el NaHCO_3 , CO_3Na_2 , piridina, trietilamina, etc.

Las bases así obtenidas por tratamiento con los ácidos correspondientes dan las sales deseadas.

Los compuestos de fórmula general I ejercen un marcado efecto vasodilatador, mostrando tan solo un efecto hipotensor de corta duración, lo que los hace muy indicados en el tratamiento de los trastornos de la circulación cerebral y coronaria, así como de los trastornos vasculares periféricos. Es especialmente interesante por su elevada actividad el compuesto nº 7 de la tabla

adjunta, el cual puede administrarse, mezclado con los excipientes adecuados, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabe, solución, etc., por vía inyectable y por vía rectal, a dosis diarias comprendidas entre 50 y 500 mg.

5 Hecha la descripción del invento se describe a continuación un ejemplo práctico, no limitativo, referido al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

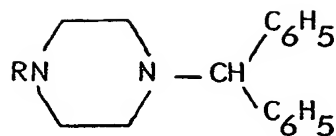
10 EJEMPLO 1: N^1 -(beta-fenil)etil- N^4 -benzhidrilo piperazina

Se disuelven 4 g (0,021 m) de mono-N-(beta-fenil)-etilpiperazina en 80 ml de benceno, en presencia de 4 g (0,036 m) de carbonato sódico. La mezcla se calienta durante aproximadamente 30 minutos y luego se añade una solución de 4 g (0,021 m) de cloruro de benzhidrilo en 20 ml de benceno. La nueva mezcla así obtenida se calienta durante 5 horas. El sedimento que queda después del enfriamiento y de la filtración se seca sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por destilación. Parte de este sedimento se disuelve en etanol mezclándolo luego con una disolución etérea de ácido oxálico. Por cristalización se obtiene el oxalato correspondiente, p.f.: 184-6°C. Contenido calculado: C 64,93%; H 5,97%; N 5,22%. Encontrado: C 64,58%; H 6,30%; N 4,99%.

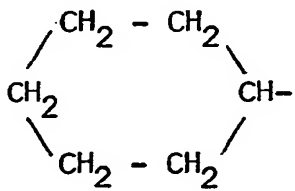
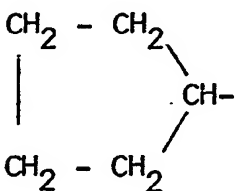
15
20

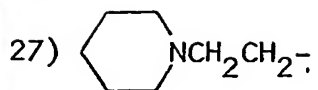
Por medio del método descrito se pueden obtener los compuestos relacionados en la tabla siguiente:

25



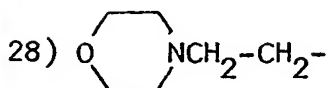
	R	sal o base	p. f.
5	1) CH_3CH_2^-	Clorhidrato	251-3º (d)
		Picrato	232-3º (d)
	2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Clorhidrato	237-40º
10		Oxalato	128-30º (d)
		Tartrato	200-203º (d)
	3) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	105-8º (d)
		Picrato	218-21º (d)
15		Tartrato	198-200º (d)
	4) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	124-6º (d)
		Picrato	225-7º (d)
		Tartrato	205-7º (d)
	5) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	140-2º (d)
		Tartrato	202-4º (d)
20	6) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	180-3º (d)
		Tartrato	205-8º (d)
	7) $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2^-$	Clorhidrato	226-8º
	8) $\text{CH}_3\text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2^-$	Oxalato	179-81º (d)
		Picrato	210-12º (d)
	9) $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	184-6º (d)
25	10) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Oxalato	198-9º (d)
		Picrato	213-5º (d)
	11) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2^-$	Oxalato	195-7º (d)

5	12)	$(C_6H_5)_2 CHCH_2CH_2-$	Oxalato	230-33 ^o (d)
			Picrato	288-90 ^o (d)
	13)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2-$	Oxalato	200-01 ^o (d)
	14)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2CH_2-$	Oxalato	192-4 ^o (d)
	15)	$C_6H_5O-CH_2CH_2-$	Oxalato	158-60 ^o (d)
10	16)	C_6H_5CO-	Oxalato	140-42 ^o
			Tartrato	145-7 ^o
	17)	$p-ClC_6H_4CO-$	Clorhidrato	237-40 ^o
			Citrato	150-3 ^o (d)
	18)	$3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2CO-$	Base	149-50 ^o
15	19)	$C_6H_5CH_2CO-$	Base	141-3 ^o
	20)	$(C_6H_5)_2CHCO$	Picrato	188-90 ^o (d)
	21)	$(C_6H_5)_2CHCH_2CO-$	Base	113-5 ^o
			Clorhidrato	128-30 ^o
	22)	$\alpha-C_{10}H_7CH_2CO-$	Base	166-70 ^o
20			Clorhidrato	257-9 ^o
	23)		Oxalato	193-5 ^o (d)
			Tartrato	160-2 ^o
			Citrato	134-6 ^o (d)
	24)		Oxalato	186-8 ^o (d)
25			Tartrato	180-2 ^o (d)
			Citrato	100-02 ^o (d)
	25)	$(C_2H_5)_2 NCH_2CH_2-$	Oxalato	167-9 ^o (d)
	26)	$(CH_3)_2 NCH_2CH_2-$	Oxalato	154-6 ^o (d)
			Tartrato	174-6 ^o (d)



Oxalato 132-5º (d)

Tartrato 158-61º (d)



Oxalato 160-2º (d)

Tartrato 160-3º (d)

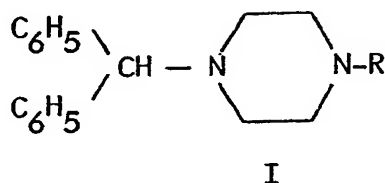
5

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

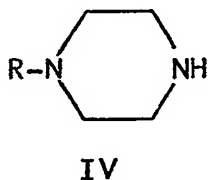
10

REIVINDICACIONES

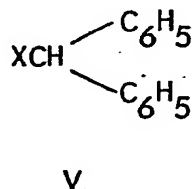
1ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:



donde R significa un resto alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un resto alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un resto fenilalquil o un resto difenilalquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, naftiletil, benzoil, p-clorobenzoil, trimetoxibenzoil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, dimetilaminoetil, piperidinoetil o morfolino--etil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar la piperazina de fórmula general IV:



donde R tiene igual significado que en I, con el halogenuro de fórmula general V.:



donde X significa cloro, bromo o yodo.

2ª) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas, según la reivindicación anterior, caracterizado por efectuar la reacción en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua y en presencia de un álcali, convirtiéndose después las bases así obtenidas a sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, según los procedimientos usuales de la Química Orgánica.

3ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de ocho hojas mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras.

MADRID, 20 JUL. 1982

PASCUAL CIVANTO
P. P.

Firmado: Miguel A. Santos Gironés